

DIAGNOSTIK UND THERAPIE DER
GYNÄKOMASTIE DES MANNES:
KLINISCHE UND ENDOKRINE
BEFUNDE BEI BEHANDLUNG
MIT TAMOXIFEN

Juraj Mojto

Diss
München
1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554826_0123

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK INNENSTADT DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

DIREKTOR: PROF. Dr. E. BUCHBORN

DIAGNOSTIK UND THERAPIE DER GYNÄKOMASTIE DES MANNES:
KLINISCHE UND ENDOKRINE BEFUNDE BEI BEHANDLUNG MIT TAMOXIFEN

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER GESAMTEN MEDIZIN
AN DER LUDWIG MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

VORGELEGT VON
JURAJ MOJTO
AUS NITRA

1984

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. von Werder

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündl. Prüfung: 05.12.1985

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. K. von Werder für die Bereitstellung des Themas und das wohlwollende Interesse an dieser Arbeit.

Für ständige Hilfe, sachliche Kritik und geduldige Beratung, möchte ich mich besonders bei Herrn Dr. T. Eversmann bedanken. Er war für mich ein Beispiel, das mich in meinem Berufsleben weiter begleiten wird.

Außerdem gilt mein Dank den Mitarbeiterinnen des endokrinologischen Labors Frau L. Bock und Frau H. Stalla.

Ebenso möchte ich mich bei Frau F. Haag und Frau N. Petry für die Hilfe bei der Anfertigung der Abbildungen bedanken.

Inhaltsverzeichnis

Seite

1.	<u>Einleitung</u>	1
2.	Regulation der Sexualhormonsekretion	2
3.	Histopathologie der Gynäkomastie	2
4.	Differentialdiagnose der Gynäkomastie	3
4.1.	physiologische Gynäkomastie	4
4.2.	pathologische Gynäkomastie	5
4.3.	medikamentös bedingte Gynäkomastie	7
4.4.	Gynäkomastie und Mamma-Ca	8
5.	<u>Patienten</u>	8
6.	Methodik	8
7.	Ergebnis	9
7.1.	Klinische und endokrine Befunde bei Gynäkomastie unterschiedlicher Ätiologie	9
7.2.	Klinische und endokrine Befunde bei idiopathischer Gynäkomastie unter Tamoxifen-Behandlung	13
7.3.	Klinische und endokrine Befunde bei hyperprolaktinämi- scher Gynäkomastie unter Tamoxifen-Behandlung	16
7.4.	Testosteron-Substitution bei Hypogonadismus	18
7.5.	Signifikanzen	18
8.	Diskussion	19
9.	Diagnostisches Vorgehen bei Gynäkomastie	21
10.	Zusammenfassung	23
11.	Abstract	24
12.	Literaturverzeichnis	25

Verzeichnis der Tabellen

Seite

Tab. 1	Differentialdiagnose der Gynäkomastie	3
Tab. 2	Klinische Befunde bei Patienten mit Gynäkomastie	9
Tab. 3	Endokrine Befunde bei 91 Patienten mit Gynäkomastie	10
Tab. 4	Endokrine Befunde bei 12 Patienten mit idiopathischer Gynäkomastie unter Tamoxifen-Therapie	14
Tab. 5	Klinische Befunde bei 12 Patienten mit idiopathischer Gynäkomastie unter Tamoxifen-Therapie	15
Tab. 6	Endokrine Befunde bei 3 Patienten mit hyperprolaktinämischer Gynäkomastie unter Tamoxifen-Therapie	17
Tab. 7	Klinische Befunde bei 3 Patienten mit hyperprolaktinämischer Gynäkomastie unter Tamoxifen-Therapie	17
Tab. 8	Signifikanzen	18
Tab. 9	Diagnostisches Vorgehen bei Gynäkomastie	22

Verzeichnis der Abbildungen

Seite

Abb. 1	Endokrine Befunde bei 91 Patienten mit Gynäkomastie sowie 16 gesunden Kontrollpersonen	11
Abb. 2	Endokrine Befunde bei Patienten mit Pubertätsgynäkomastie, idiopathischer Gynäkomastie, Lebercirrhose und Tumoren	11
Abb. 3	Patient mit metastasierendem Chorion-Carcinom	12
Abb. 4	Endokrine Befunde bei Patienten mit primärem und sekundärem Hypogonadismus sowie Hyperprolaktinämie	13
Abb. 5	Endokrine Befunde bei Patienten mit idiopathischer Gynäkomastie unter Tamoxifen-Therapie	14
Abb. 6	Endokrine Befunde bei Patienten mit hyperprolaktinämischer Gynäkomastie unter Tamoxifen-Therapie	16

1. Einleitung

Die sogenannte physiologische Gynäkomastie des Mannes kann nicht als eine eigenständige Erkrankung angesehen werden, sondern sie ist Folge einer subtilen Störung des Stoffwechsels der Sexualhormone (8,63). Die zugrunde liegenden hormonellen Veränderungen sind durch eine Verbesserung der analytischen Methodik erst in letzter Zeit aufgeklärt worden. So wurden bei vielen Patienten mit Gynäkomastie erhöhte Östrogen-Spiegel gefunden (14,27,28,30). Weiterhin scheint bei der Entwicklung der Gynäkomastie die Verminderung des Androgen/Östrogen Verhältnisses eine wichtige Rolle zu spielen (8,63). Eine Erhöhung der Östrogen- oder Verminderung der Testosteron-Produktion ist durch die jeweils zugrundeliegende Erkrankung verursacht (8,33,37,62).

Die Therapie der Gynäkomastie war bisher vornehmlich chirurgisch, da bei allen medikamentösen Therapieversuchen keine eindeutige Rückbildung der Gynäkomastie nachgewiesen werden konnte. Insbesondere führt die Gabe von Testosteron bei hypogonaden wie auch nicht hypogonaden Patienten teils sogar zur Entwicklung oder Verschlechterung einer Gynäkomastie (63). Eine therapeutische Konsequenz aus der Erhöhung der Östradiol-Spiegel bei Gynäkomastie wurde bisher nur von wenigen Autoren gezogen, die bei der Behandlung der Gynäkomastie Anti-Östrogen-wirksame Medikamente einsetzten (2,5,9,14,25,29,54). Erfolgreiche Ergebnisse wurden auch bei der Gabe von schwach Androgen-wirksamen Substanzen wie Danazol (2,6) sowie bei der Gabe von Dihydrotestosteron (26) berichtet. Studien über die Wirkung von Anti-Östrogenen bei der Behandlung der Gynäkomastie an größeren Patientengruppen liegen jedoch nicht vor, zudem fehlen entsprechende Untersuchungen zur hormonellen Wirkung der Anti-Östrogene während der Behandlung. Wir untersuchten das endokrine Profil bei Patienten mit Gynäkomastie unterschiedlicher Ätiologie, um die Bedeutung des verminderten Testosteron/Östradiol-Verhältnisses bei der Entwicklung der Gynäkomastie hervorzuheben. Bei Patienten mit einer ausgeprägten, teils auch schmerzhaften Gynäkomastie wurde der Behandlungseffekt mit dem Anti-Östrogen Tamoxifen (Nolvadex) auf die Gynäkomastie und die Beeinflussung der Gonadenfunktion untersucht.

2. Regulation der Sexualhormonsekretion

Die Testosteronsekretion aus den Leydig'schen Zwischenzellen des Hodens wird durch das Luteinisierungshormon (LH) gesteuert (7,43). Die LH-Sekretion wird über einen negativen Rückkoppelungsmechanismus durch Testosteron gehemmt, wobei Androgene auf hypophysärer Ebene die Sensitivität der Gonadotropin-produzierenden Zellen gegenüber Gonotropin-Releasing-Hormon (GnRH) modulieren (1,7,50). Inwieweit Testosteron auf hypothalamischer Ebene die Freisetzung von GnRH beeinflusst, ist unklar. Zirkulierendes Testosteron wird in der Peripherie zu Dihydrotestosteron reduziert bzw. auch in Östrogene konvertiert (62). Die tägliche Produktionsrate von Testosteron liegt zwischen 6 und 8 mg (63), die des wichtigsten Östrogens 17- β -Östradiol bei 45 μ g täglich (33). Im Gegensatz zum Testosteron wird nur ein Fünftel des Östradiols direkt sezerniert, das übrige entsteht aus peripherer Konversion (1,33). Steht jedoch die Testosteronsekretion unter einer erhöhten Gonadotropinstimulation, so kommt es zu einem relativ stärkeren Anstieg der Östradiolfreisetzung verglichen mit der Testosteronsekretion (7). Darüber hinaus können adrenale Androgenpräkursoren wie Delta-4-Androstendion direkt über Östron in Östradiol konvertiert werden (62). Dies erklärt die erhöhten Östradiolspiegel bei bestimmten adrenalen Erkrankungen. Während der Pubertät ist Östrogen für Wachstum, Teilung und Vergrößerung des tubulären Gangsystems der Brustdrüse verantwortlich (54). Zur Entwicklung der Alveolen ist die synergistische Wirkung von Progesteron jedoch notwendig. Beim Mann ist eine der Frau ähnliche Brustentwicklung durch systemische Östrogengabe erreichbar.

3. Histopathologie der Gynäkomastie

Histologisch lassen sich zwei Typen der Gynäkomastie unterscheiden (39). Bei der einen Form (Typ I) handelt es sich um eine Gynäkomastie mit ausgeprägter Proliferation des Gangsystems sowie des Drüsengewebes. Dieses histologische Bild findet man bei der akut aufgetretenen Gynäkomastie. Liegt jedoch eine zunehmende Fibrosierung und Hyalinisierung mit weiteren regressiven Veränderungen des epitelialen Anteils vor, so besteht die Gynäkomastie in der Regel über längere Zeit (Typ II). Beide Formen können auch nach Behandlungen mit Östrogen-wirksamen Präparaten beobachtet werden.

4. Differentialdiagnose der Gynäkomastie

Da die Gynäkomastie auf einer Verschiebung des Androgen-Östrogen-Verhältnisses zugunsten der Östrogene zurückzuführen ist (8,62), sollen auch die klinischen Krankheitsbilder, die eine Gynäkomastie hervorrufen können, unter diesem Aspekt unterteilt werden (siehe Tab. 1)

Tab.1 Differentialdiagnose der Gynäkomastie

I. Physiologische Gynäkomastie

Neugeborene
Pubertät
Alter

II. Pathologische Gynäkomastie

1. Testosteron-Mangel oder fehlende Wirkung

- a. congenitale Anorchie
- b. Klinefelter-Syndrom
- c. Androgen-Resistenz (testic. Feminisierung
Reifenstein-Syndrom)
- d. Testosteronsynthese-Defekt
- e. erworb. testic. Insuffizienz (Orchitis, Trauma,
Kastration, neurolog. u. granulomat. Erkr., Niereninsuff.)
- f. hypothalamisch-hypophysärer Hypogonadismus

2. erhöhte Östrogenproduktion

HCG-produzierende Tumoren (Hodentumoren, Bronchial-Ca.)
Östrogen-produzierende Tumoren (Leydig-Zelltumoren)
erhöhtes Substratangebot für periphere Aromatisierung
(Nebennierenerkrankung, Lebererkrankung, Hunger,
Hyperthyreose)

3. Medikamente

Östrogene (DES-Östrol, Antikonzeptiva, Digitalis,
Marihuana, Heroin)

Gonadotropine

Inhibitoren der Testosteronsynthese oder -Wirkung
(alkyl. Substanzen, Spironolacton, Cimetidin)

unbekannter Mechanismus (Busulphan, Etionamid,
Isoniazid, Methyldopa, tricycl. Antidepressiva,
D-Penicillamin, Diazepam)

In seltenen Fällen ist die Gynäkomastie nicht auf die Störung des Androgen-Östrogen-Verhältnisses zurückzuführen, sondern ist durch eine veränderte bzw. fehlende Androgenwirkung bei erhaltener Östrogenempfindlichkeit bedingt. Hierunter fallen die testikuläre Feminisierung, bzw. andere Formen der Androgenresistenz (1,61). Im Gegensatz zu den Sexualhormonen spielt das Prolaktin bei der Entwicklung der Gynäkomastie nur eine untergeordnete Rolle, obwohl es ein mammotrophes Hormon ist (54). Allerdings kann die Hyperprolaktinämie über den von ihr ausgelösten hypothalamischen Hypogonadismus zu einer Verschiebung des Androgen-Östrogen-Verhältnisses und damit zu einer Gynäkomastie führen (13).

4.1. Physiologische Gynäkomastie

Die Neugeborenenengynäkomastie wird wahrscheinlich durch die vermehrt produzierten plazentaren Östrogene hervorgerufen (4). Die Hexenmilch des Neugeborenen ist auf die ebenfalls erhöhten Prolaktinspiegel zurückzuführen, was auch die Fähigkeit zur sekretorischen Aktivität der Neugeborenenengynäkomastie dokumentiert. Diese Gynäkomastie verschwindet meist, ein Fortbestehen wird nur selten beobachtet. Während der Pubertät, typischerweise im Alter zwischen 12 und 15 Jahren, entwickelt sich bei 60 - 70 % gesunder Jungen eine ein- oder beidseitige Gynäkomastie (4). Diese Gynäkomastie ist meist asymptomatisch und verschwindet innerhalb von 1 bis 2 Jahren. Die Pubertätsgynäkomastie dürfte darauf zurückzuführen sein, daß die Östradiolspiegel früher den Normalbereich von Erwachsenen erreichen als die Testosteronspiegel (28,30,36). Allerdings muß noch eine erhöhte Empfindlichkeit des Zielorgans angenommen werden, wie die Entwicklung einer einseitigen Gynäkomastie unterstreicht. Der nicht parallele Anstieg der Östradiol- und Testosteronspiegel kann auch durch die vermehrte adrenale Sekretion von Androstendion während der pubertären Wachstumsphase bedingt sein. Denn Androstendion wird in der Peripherie aromatisiert und über Östron zu Östradiol konvertiert (1). Die Gynäkomastie des erwachsenen Mannes wird mit zunehmendem Alter häufiger beobachtet (8,40). So berichtet Williams et al. (60) in einer pathologisch - anatomischen Untersuchung von 447 Männern über eine Gynäkomastie-Rate von 40 %. Eine Differenzierung zwischen der sogenannten physiologischen, der pathologischen oder der medikamentös induzierten Gynäkomastie ist jedoch in dieser und in anderen Arbeiten nicht erfolgt. Die Ursache der Altersgynäkomastie dürfte

darin liegen, daß im höheren Alter die Testosteronspiegel abfallen, wogegen die Östrogene durch eine erhöhte periphere Konversion von Androgenen zunehmen, was zu einer Verschiebung des Androgen-Östrogen-Quotienten führt (51,56). Besteht zudem eine Adipositas, so kommt es zu einer zusätzlich vermehrten Aromatisierung androgener und adrenaler Präkursoren im Fettgewebe (33).

4.2. Pathologische Gynäkomastie

Die pathologischen Krankheitsbilder, die zu einer Gynäkomastie führen, sind entweder durch einen Mangel an Testosteron (Hypogonadismus) oder Testosteronwirkung (Androgenresistenz) oder durch eine vermehrte Östrogenproduktion bedingt. Dazu kommen als häufigste Ursache Medikamente, deren Wirkungsmechanismus auf die Entwicklung einer Gynäkomastie nur teilweise bekannt ist.

4.2.1. Hypogonadismus

Die Gynäkomastie scheint häufiger beim primären als beim sekundären Hypogonadismus vorzukommen (1). So findet sich eine Gynäkomastie in etwa der Hälfte aller Fälle mit kongenitaler Anorchie (8) oder beim Klinefelter-Syndrom (24,57). Beim Klinefelter-Syndrom entwickelt sich die Gynäkomastie erst während des normalen Pubertätsalters, wobei auch solche Patienten mit normalen Testosteronspiegeln und regelrechter Virilisierung eine Gynäkomastie entwickeln können. Inwieweit hier die "normale" Testosteronsekretion durch erhöhte LH-Spiegel aufrechterhalten ist, die dann zu einem relativ stabilen Anstieg der Östradiol-Spiegel führen, ist ungeklärt (57). Sind die Testosteronspiegel beim primärem Hypogonadismus erniedrigt, so sind FSH und LH deutlich erhöht, was bei noch vorhandenem Hodengewebe die relativ vermehrte Östradiolsekretion erklärt.

Bei Störungen der Androgenempfindlichkeit handelt es sich in jedem Fall um angeborene Syndrome (61). Je nach Ausmaß der Androgenresistenz kommt es zu einer unterschiedlichen Feminisierung, wobei letztere bei der testikulären Feminisierung komplett, beim Reifenstein-Syndrom mit partieller Androgenresistenz und Hypospadie geringer ausgeprägt ist (1,61). Das Ausmaß der Feminisierung ist nicht durch die Höhe der Östrogenspiegel, sondern durch das Ausmaß der Androgenresistenz bedingt.

Weit seltenere Ursachen des Testosteronmangels sind hereditäre Störungen der Testosteronbiosynthese (Enzymdefekte), die zur Feminisierung bzw. Entwicklung einer Gynäkomastie führen können. (63).

Die häufigsten Ursachen des erworbenen primären Hypogonadismus sind virale Orchitiden (Z.B. Mumps, Echo-, Choriomeningitis- und Arboviren) (42). Inwieweit nach einer viralen Orchitis mit einer Gynäkomastie zu rechnen ist, ist allerdings unbekannt (59). Im Vordergrund steht die direkte testikuläre Schädigung der Spermiogenese. Die Gynäkomastie bei hypophysär-hypothalamisch bedingtem Hypogonadismus (hypogonadotroper Hypogonadismus) ist selten. Bei Patienten mit Hyperprolaktinämie liegt sie allerdings bei etwa 25 - 30 % (13,17), wobei die Entwicklung der Brust nicht Folge der Prolaktinstimulation, sondern Folge des hyperprolaktinämischen Hypogonadismus ist. Allerdings kann die Hyperprolaktinämie zu einer sekretorischen Aktivität der Brust, d.h. zur Galactorrhoe führen. Die Hyperthyreose stellt ebenfalls eine Ursache der Gynäkomastie dar. Die Häufigkeit wird mit 10 - 40 % angegeben (10,11), wobei jeweils auch erhöhte Östradiolspiegel gefunden wurden. Zu den Allgemeinerkrankungen mit sekundärem Hypogonadismus und Gynäkomastie gehört auch die chronische Niereninsuffizienz. Insbesondere kommt es bei chronischer Hämodialyse etwa bei der Hälfte der Männer zur Ausbildung einer Gynäkomastie (38,44), die meist reversibel ist. Die Ursache der Gynäkomastie bei chronischer Niereninsuffizienz ist komplex. Einerseits finden sich als Zeichen der testikulären Störung erniedrigte Testosteronspiegel bei erhöhten Gonadotropinspiegeln, die zu einer erhöhten Östrogenproduktion führen (44). Zum anderen sind die Prolaktinspiegel erhöht, die zu einer zusätzlichen Verstärkung des Hypogonadismus führen (38). Auch bei chronischen Lebererkrankungen insbesondere bei der alkoholischen Leberzirrhose wird häufig eine Gynäkomastie beobachtet (37). Die bei der Leberzirrhose erhöhten Östradiolspiegel beruhen auf einer vermehrten Aromatisierung adrenaler und androgener Präkursoren (22,63). Inwieweit die bei Unterernährung auftretende Gynäkomastie unabhängig ist von den dabei gleichzeitig auftretenden Lebererkrankungen ist unklar (47). In der Regel tritt die Gynäkomastie erst bei Zunahme des Körpergewichts nach vorausgegangener Gewichtsabnahme auf, sie ist in jedem Fall reversibel. Im Gegensatz zum Testosteronmangel bzw. zur Androgenresistenz wird die Gynäkomastie bei Tumoren durch eine vermehrte direkte Freisetzung von Östradiol hervorgerufen (53). Die häufigsten Ursachen sind Chorionkarzinome, die humanes Choriongonadotropin (HCG) bilden. Auch Seminome, embryonale Karzinome und Teratome können HCG-produzierende Anteile aufweisen. HCG führt über eine direkte Stimulation der Leydig-Zellen

zu einer vermehrten Sekretion von Östradiol. Auch wird die Sekretion von Testosteron stimuliert, dessen periphere Konversion zusätzlich zur vermehrten Östrogenproduktion beiträgt. Daneben gibt es allerdings selten feminisierende, Östrogen-produzierende Nebennierenrinden- (19) und Leydig-Zelltumoren (45). Letztere sind häufig benigne, können aber zu einer erheblichen Östrogenmehrsekretion führen. Hormonaktive Tumoren, insbesondere mit HCG-Mehrsekretion können auch ektopisch, d.h. außerhalb des Hodens auftreten. So sind Bronchialkarzinome und Hepatome mit HCG-Mehrproduktion und einer dadurch bedingten Gynäkomastie beschrieben (3).

4.3. Medikamentös bedingte Gynäkomastie

Die medikamentös induzierte Gynäkomastie kann durch verschiedene, nur zum Teil bekannte Mechanismen verursacht sein (8,63). Von Spironolacton ist schon lange bekannt, daß es zu Potenzstörungen und Gynäkomastie sowie anderen klinischen Zeichen des Hypogonadismus führen kann (32). Die antiandrogene Wirkung des Spironolactons beruht zum einen auf einer echten Interaktion mit dem Dihydrotestosteronrezeptor, zum anderen scheint der Abbau der Androgene unter der Spironolactontherapie beschleunigt und die Konversion in Östrogene stimuliert zu sein. Ein echter Androgenantagonist ist das Cyproteronacetat, das als Antagonist bei weiblicher Virilisierung erfolgreich eingesetzt wird (63). Cimetidin, ein bekannter H^2 -Blocker, ist ebenfalls ein Antiandrogen, das in höherer Dosierung in 50 % zu Störungen von Libido und Potenz sowie häufig zu einer schmerzhaften Gynäkomastie führt (12). Die Gynäkomastie, die unter Digitalismedikamenten beobachtet wird, ist in ihrem Wirkungsmechanismus nicht eindeutig geklärt, insbesondere als die Herzinsuffizienz ebenfalls zur Gynäkomastie führen kann (32). Rauschmittel wie Morphin- abkömmlinge und Marihuana führen ebenso wie Alkohol über den Hypogonadismus zur Gynäkomastie, wobei Tetrahydrokanabinol noch eine direkte Östrogenwirkung besitzen soll (23).

Die Cytostatika-induzierte Gynäkomastie beruht auf einer testikulären Schädigung, die zum primären Hypogonadismus führt (48). Die durch Psychopharmaka hervorgerufene Gynäkomastie kann z.B. bei Neuroleptika und Tranquilizern wie Sulpirid indirekt durch eine vermehrte Prolaktinfreisetzung hervorgerufen sein. Letzteres ist allerdings spekulativ, da auch andere psychotrope Substanzen, die nicht zur Prolaktinmehrsekretion führen, eine Gynäkomastie hervorrufen können.

Unbekannt ist auch der Mechanismus der Gynäkomastieentstehung durch α -Methyldopa (Prolaktin ?), Isoniazid und Ethionamid (63).

4.4. Gynäkomastie und Mammakarzinom

In nur 0,2 % wird bei Patienten mit Gynäkomastie gleichzeitig ein Mammakarzinom gefunden (35,49). Demgegenüber scheint das Mammakarzinom beim Klinefelter-Syndrom allerdings häufiger aufzutreten (63). Eine routinemäßige operative Behandlung der Gynäkomastie ist als Prophylaxe jedoch, vorausgesetzt die Patienten werden regelmäßig untersucht, nicht gerechtfertigt.

5. Patienten

Es wurden 91 Patienten mit Gynäkomastie unterschiedlicher Ätiologie untersucht. Medikamentös bedingte Gynäkomastien wurden ausgeschlossen. Die Gynäkomastie wurde nach dem Tastbefund und dem sonographischen Befund klassifiziert, der Rückgang der Gynäkomastie wurde während der Behandlung sowohl vom Tastbefund wie vom sonographischen Befund her beurteilt. Die Geschlechtsentwicklung wurde nach Tanner eingeteilt, das Hodenvolumen wurde orchidometrisch bestimmt. Das Knochenalter der Patienten wurde im Vergleich zum chronologischen Alter durch eine Röntgenaufnahme des Handskeletts festgelegt. Die Diagnose eines Klinefelter-Syndroms erfolgte durch die Geschlechtschromatinbestimmung im Harwurzeltest. Als Kontrollgruppe dienten 16 gesunde Männer im Alter zwischen 20 und 40 Jahren.

6. Methodik

Bei allen Patienten wurden die Leber-, Schilddrüsen- und Gonadenfunktion untersucht, bestimmt wurden die basalen Serum-Spiegel von LH, FSH, Prolaktin (PRL), Testosteron (T), 17 β - Östradiol (E^2), humanes Chorion-Gonadotropin (HCG), Thyroxin (T_4), Thyroxin-bindendes Globulin (TBG) und TSH. Alle Hormonspiegel wurden radioimmunologisch bestimmt. Bei den mit Tamoxifen (Nolvadex) behandelten Patienten wurden die endokrinen Parameter vor und vierwöchentlich während der Therapie kontrolliert.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse wurde mit dem ungepaarten Wilkoxon-Test durchgeführt.

7. Ergebnisse

7.1. Klinische und endokrine Befunde bei Gynäkomastie unterschiedlicher Ätiologie

Untersucht wurden 91 Patienten mit Gynäkomastie, wobei 39 Patienten eine Pubertätsgynäkomastie aufwiesen, 13 Patienten einen primären Hypogonadismus, 10 Patienten einen sekundären Hypogonadismus, 6 Patienten eine Hyperprolaktinämie, 4 Patienten eine Leberzirrhose, 4 Patienten endokrin aktive Tumoren sowie 15 Patienten mit idiopathischer Gynäkomastie. Eine einseitige Gynäkomastie war bei 25 Patienten (28,4 %) vorhanden, 33 Patienten (36 %) klagten über Brustschmerzen, bei 44 Patienten (48 %) fand sich ein unterschiedlich ausgeprägter Hypogonadismus (Tab. 2)

Tab.2 Klinische Befunde bei Patienten mit Gynäkomastie

	n	Gynäkomastie [Mammæ]		Schmerzen		Dauer		Genitale	
		einseitig	beidseitig	ohne	mit	akut	länger	normal	hypogonad
Pubertät	39	10	29	28	11	14	25	23	16
Primärer Hypogonadismus	13	3	10	7	6	2	11	0	13
Sekundärer Hypogonadismus	10	2	8	9	1	3	7	1	9
Hyperprolaktinämie	6	3	3	3	3	2	4	3	3
Idiopathisch	15	5	10	4	11	11	4	15	0
Leberzirrhose	4	1	3	4	0	0	4	1	3
Tumoren	4	1	3	3	1	3	1	4 ⁺	0
Alle Gruppen gemeinsam	91	25	66	58	33	35	56	47	44

+ 3 Patienten mit positivem hGG- Nachweis, davon 2 Patienten mit nachgewiesenen Hodentumoren

Die Leberfunktion war bei allen Patienten normal ausgenommen die Patienten mit Leberzirrhose. Eine Störung der Schilddrüsenfunktion war bei keinem Patienten nachweisbar. Bei den Patienten mit tumorbedingter Gynäkomastie fand sich bei 3 Patienten ein sonographisch

nachweisbarer Hodentumor, davon war bei 2 Patienten HCG im Serum nachweisbar. Bei einem Patienten mit Gynäkomastie war nur HCG im Serum erhöht nachweisbar, eine Quelle der HCG-Produktion konnte jedoch nicht lokalisiert werden. Das Alter der Patienten mit Pubertätsgynäkomastie lag deutlich niedriger ($18,5 \pm 0,6$ Jahre, $\pm$ SE) im Vergleich zu den anderen Patienten, die Geschlechtsentwicklung war bei 40 % der Patienten mit Pubertätsgynäkomastie verzögert. Die E^2 -Spiegel waren bei 91 Patienten mit Gynäkomastie signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erhöht (Tab. 3, Abb. 1)

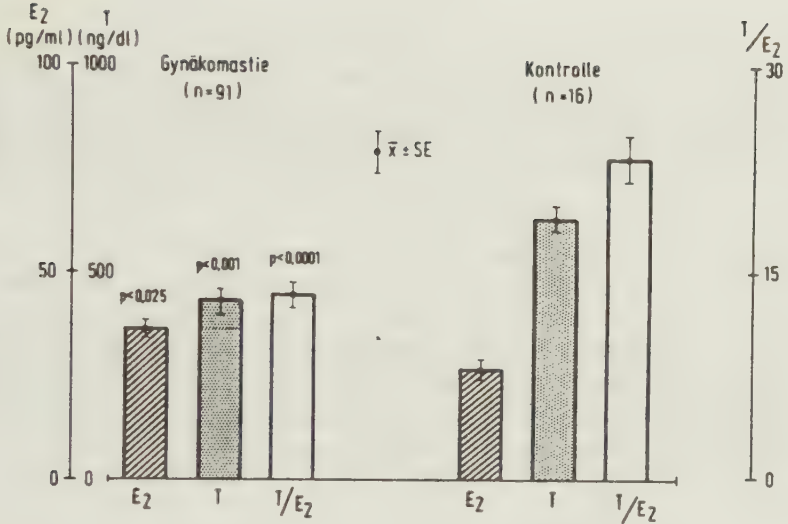
Tab.3 Endokrine Befunde ($\bar{x} \pm$ SE) bei 91 Patienten mit Gynäkomastie

	n	Alter (Jahre)	E_2 (pg/ml)	T (ng/dl)	T/ E^2	PRL (μ E/ml)	LH (mE/ml)	FSH (mE/ml)
Pubertät	39	$18,5 \pm 0,6$	$33,6 \pm 1,8$	481 ± 43	$15,8 \pm 1,5$	162 ± 22	$7,9 \pm 0,9$	$2,3 \pm 0,3$
Primärer Hypogonadismus	13	$38,5 \pm 4,9$	$34,9 \pm 4,2$	356 ± 77	$10,1 \pm 1,3$	153 ± 54	$22,9 \pm 2,7$	$14,9 \pm 1,7$
Sekundärer Hypogonadismus	10	$22,7 \pm 3,2$	$28,1 \pm 6,1$	257 ± 80	$10,7 \pm 2,7$	204 ± 99	$5,1 \pm 1,3$	$1,8 \pm 0,6$
Hyperprolaktin- ämie	6	$37,2 \pm 6,5$	$43,6 \pm 5,6$	449 ± 115	$10,8 \pm 2,8$	4829 ± 3435	$6,5 \pm 1,6$	$2,1 \pm 0,4$
Idiopathisch	15	$49,1 \pm 4,7$	$42,1 \pm 8,1$	492 ± 58	$15,5 \pm 2,7$	109 ± 21	$7,4 \pm 1,2$	$2,9 \pm 0,5$
Leberzirrhose	4	$48 \pm 10,3$	$40,1 \pm 18,1$	320 ± 155	$10,0 \pm 5,7$	380 ± 181	$15,4 \pm 6,8$	$6,3 \pm 4,2$
Tumoren	4	$34,5 \pm 5,6$	$54,7 \pm 19,7$	568 ± 182	$10,8 \pm 0,7$	210 ± 94	$31,7 \pm 29,1$	$2,5 \pm 1,8$
Gynäkomastie	91	$29,5 \pm 1,8$	$36,6 \pm 2,2$	434 ± 29	$13,5 \pm 0,9$	488 ± 250	$10,8 \pm 1,3$	$4,3 \pm 0,6$
Kontrolle	16	29 ± 7	$27,2 \pm 2,3$	641 ± 32	$25,1 \pm 1,6$	185 ± 27	$6,7 \pm 0,7$	$1,5 \pm 0,1$

Abb. 1

Östradiol (E_2) und Testosteron (T)- Spiegel bei 91 Patienten mit Gynäkomastie sowie 16 gesunden Kontrollpersonen. Neben signifikant erhöhten Östradiolspiegeln bei Gynäkomastie gegenüber der Kontrollgruppe findet sich bei allerdings auch erniedrigten Testosteronspiegeln ein deutlich erniedrigtes Testosteron/Östradiol (T/ E_2) Verhältnis. (Abb. 1 siehe nächste Seite)

Abb. 1



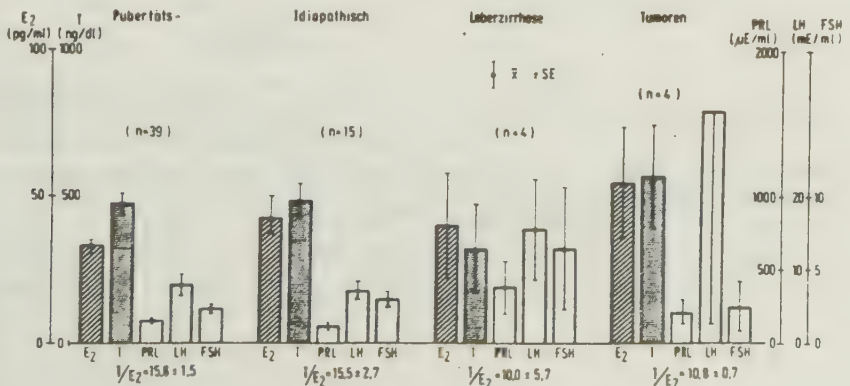
Bei den Patienten, bei denen die E₂-Spiegel nur geringgradig erhöht waren, war das Testosteron/Östradiol (T/E₂)-Verhältnis signifikant erniedrigt ($p < 0,0001$; siehe Abb.1). Die höchsten Östradiolspiegel fanden sich bei Patienten mit Hodentumoren ($54, 7 \pm 19,7$ pg/ml; siehe Tab.3, siehe Abb. 2)

Abb. 2

Östradiol (E₂), Testosteron (T), Prolaktin (PRL), LH und FSH-Spiegel bei Patienten mit Pubertätsgynäkomastie, idiopathischer Gynäkomastie, Gynäkomastie bei Leberzirrhose und Tumoren. Bemerkenswert ist auch hier die Änderung des Testosteron/Östradiol (T/E₂)-Verhältnisses im Vergleich zur Kontrollgruppe

Abb. 2

GYNÄKOMASTIE

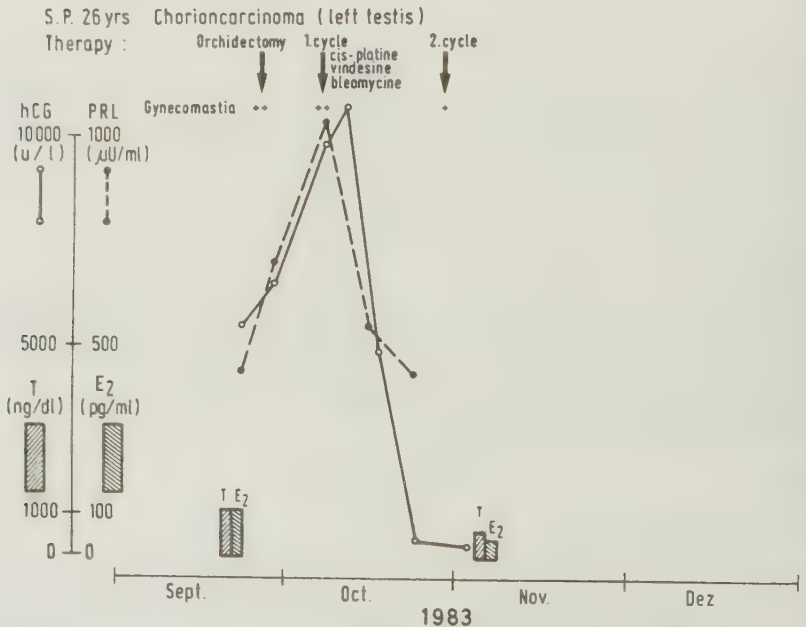


Bei einem Patienten mit metastasierendem Chorionkarzinom des Hodens fanden sich massiv erhöhte HCG-Spiegel (10000 U/L; siehe Abb. 3), die zu einer Stimulation der Östrogen- (120 pg/ml) und Testosteron-Sekretion (1100 ng/dl) und gleichzeitigen Hyperprolaktinämie (PRL 1100 mE/ml) geführt hatten.

Abb. 3

Verlauf der HCG-(durchgezogene Linie) und Prolaktin-Spiegel (gestrichelte Linie) bei einem Patienten mit metastasierendem Chorionkarzinom. Bemerkenswert ist der rasche Abfall der HCG und Prolaktin-Spiegel unter der zytostatischen Behandlung mit entsprechendem Abfall der Testosteron- und Östradiol-Spiegel (schraffierte Säulen) die sogar unter Therapie einen deutlichen Zytostatika-bedingten und auf eine Schädigung der Hodenfunktion hinweisenden Abfall zeigen.

Abb.3



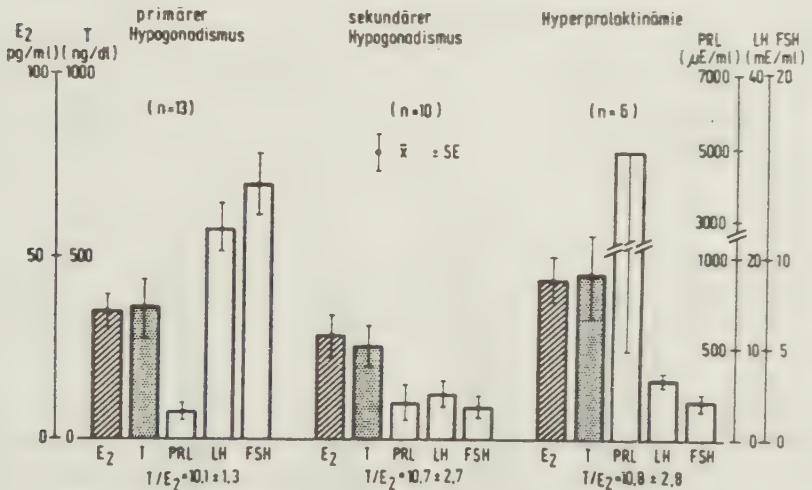
Signifikant erhöhte E_2 -Spiegel fanden sich auch bei Patienten mit Hyperprolaktinämie ($43,6 \pm 5,6$ pg/ml; Tab.3 ; Abb. 4)

Abb. 4

Östradiol (E_2), Testosteron (T), Prolaktin (PRL), LH und FSH-Spiegel bei Patienten mit primärem und sekundärem Hypogonadismus sowie Hyperprolaktinämie. Bemerkenswert ist auch hier ein deutlich verminderter Testosteron/Östradiol (T/E_2)-Quotient.

Abb.4

GYNÄKOMASTIE



sowie bei Patienten mit idiopathischer Gynäkomastie ($42,1 \pm 8$ pg/ml; siehe Tab.3 ; siehe Abb. 2). Die E_2 -Spiegel waren bei Patienten mit Pubertätsgynäkomastie (Abb.2), mit primärem oder sekundärem Hypogonadismus (Abb. 4) sowie bei Leberzirrhose (Abb. 2) geringgradig erhöht, signifikant erniedrigt war jedoch das T/E_2 -Verhältnis im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0,005$).

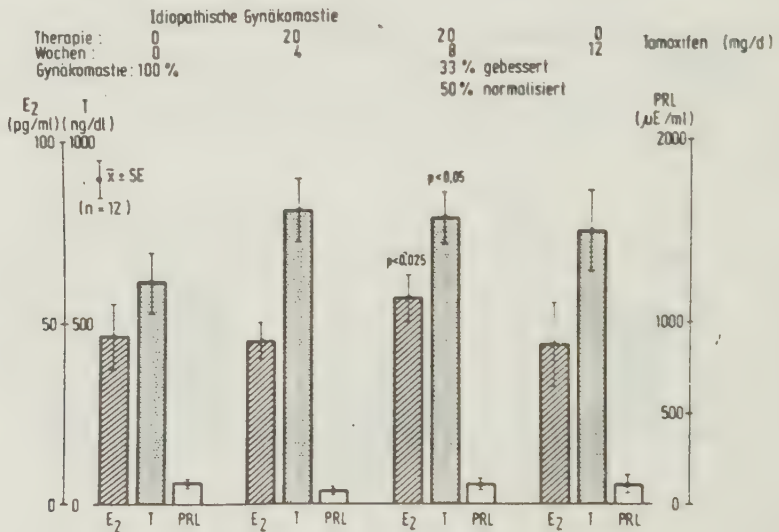
7.2. Klinische und endokrine Befunde bei Patienten mit idiopathischer Gynäkomastie unter Tamoxifen-Behandlung

12 Patienten mit akuter und teils schmerzhafter Gynäkomastie wurden mit Tamoxifen (20 mg täglich) über 2 - 4 Monate behandelt. Bei allen Patienten fanden sich deutlich erhöhte E_2 -Spiegel ($46,5 \pm 9,1$ pg/ml; Abb. 5, Tab. 4 und 5). Die Gonaden-Funktion war bei allen Patienten normal.

Abb. 5

Östradiol (E_2), Testosteron(T) und Prolaktin (PRL) -Spiegel bei Patienten mit idiopathischer Gynäkomastie. Gezeigt ist die Beeinflussung der Östrogen- und Testosteron-Spiegel durch Tamoxifen vor, während und nach der Behandlung. Bemerkenswert ist ein signifikanter Anstieg der Östrogen- und Testosteron-Spiegel im Verlauf der Therapie, nach Absetzen von Tamoxifen kommt es wieder zu einem Abfall bis auf den Ausgangswert.

Abb. 5



Tab. 4 Endokrine Befunde ($\bar{x} \pm SE$) bei 12 Patienten mit idiopathischer Gynäkomastie vor, während und nach Therapie mit Tamoxifen (Tx)

Termin	E_2 (pg/ml)	T (ng/dl)	T/E^2	PRL (μ E/ml)	LH (mE/ml)	FSH (mE/ml)
I. Vor Tamoxifen	46,5 $\pm$ 9,1	615 $\pm$ 85	16,6 $\pm$ 2,8	113 $\pm$ 24	8,9 $\pm$ 1,1	2,7 $\pm$ 0,6
II. 1 Monat 20mg/d Tx	44,9 $\pm$ 4,9	816 $\pm$ 88	21,2 $\pm$ 4,5	71 $\pm$ 14	12,2 $\pm$ 2,2	3,9 $\pm$ 0,7
III. 2 Monate 20mg/dTx	56,8 $\pm$ 6,6	790 $\pm$ 71	17,2 $\pm$ 3,3	110 $\pm$ 30	12,6 $\pm$ 2,9	5,2 $\pm$ 1,5
IV. Nach Absetz en v.Tx	44,3 $\pm$ 11,9	759 $\pm$ 112	14,8 $\pm$ 4,9	101 $\pm$ 52	10,1 $\pm$ 1,8	5,1 $\pm$ 1,5

Tab. 5 Klinische Befunde bei 12 Patienten mit idiopathischer Gynäkomastie vor und nach Therapie mit Tamoxifen

Patient	Alter	Dauer in Monaten	vor Tamoxifen		nach Tamoxifen		
			Schmerzen		Schmerzen	Gynäkomastie	
						unveränd.	rückgeb.
E.B.	22	48	-		-		
B.A.	17	60	-		-	+	
N.A.	24	72	-		-		
H.B.	18	36	+		+	+	
K.K.	60	3	+		-		+
N.A.	31	84	+		-		+
O.F.	76	6	+		-		+
R.J.	56	6	+		-		
S.F.	57	24	+		-		
S.J.	28	12	+		-		+
Z.K.	25	84	-		-		+
Z.H.	56	2	+		-		+
Alle	39 $\pm$ 5,6	36,4 $\pm$ 9,3				2	6

Bei 7 von 8 Patienten mit schmerzhafter Gynäkomastie verschwanden die Beschwerden innerhalb der ersten 4 Wochen der Tamoxifen-Behandlung vollständig, nur bei 1 Patienten blieben sie unverändert bestehen (Tab.5). Die Gynäkomastie bildete sich unter Tamoxifen bei 6 Patienten fast oder vollständig zurück, eine deutliche Verkleinerung war bei 4 Patienten zu erreichen. Nur bei 2 Patienten blieb die Gynäkomastie unverändert bestehen. Bei keinem Patienten kam es zu Nebenwirkungen unter Tamoxifen, nach Absetzen von Tamoxifen kam es innerhalb von 3 - 4 Monaten bei keinem Patienten zu einem Rezidiv. Unter der Tamoxifen-Behandlung zeigten die Östradiol und Testosteronspiegel einen parallelen und signifikanten Anstieg ($p < 0,05$) verglichen mit den Ausgangswerten (Tab.4, Abb.5). Die Gonadotropinspiegel zeigten einen nur geringen, jedoch nicht signifikanten Anstieg, die Prolaktinspiegel blieben unverändert. Nach Absetzen von Tamoxifen fielen die Östrogen- und Testosteron-Spiegel wieder auf den Ausgangswert ab (Tab. 4 Abb. 5).

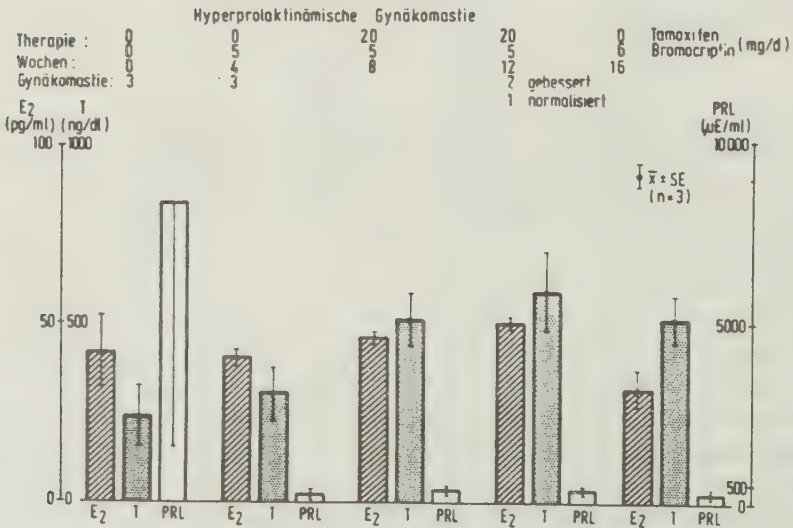
7.3. Klinische und endokrine Befunde bei Patienten mit hyperprolaktinämischer Gynäkomastie unter Behandlung mit Tamoxifen

Bei 3 hyperprolaktinämischen Patienten wurden die Prolaktinspiegel mit Bromocriptin (Pravidel) normalisiert, die tägliche Dosis betrug 2,5 bis 5 mg (Abb. 6, Tab. 6).

Abb. 6

Östradiol (E₂), Testosteron (T), Prolaktin (PRL) - Spiegel bei Patienten mit hyperprolaktinämischer Gynäkomastie. Nach Normalisierung der Prolaktinspiegel mit Pravidel (2. Säulengruppe von links), führt erst die zusätzliche Gabe von Tamoxifen zu einer signifikanten Beeinflussung der Östradiol und Testosteron-Spiegel.

Abb.6



Tab. 6 Endokrine Befunde ($\bar{x} \pm SE$) bei 3 Patienten mit hyperprolaktinämischer Gynäkomastie vor, während und nach Therapie mit Bromocriptin (Bc) und Tamoxifen (Tx)

Termin	E ₂ (pg/ml)	T (ng/dl)	T/E ₂	PRL (μE/ml)	LH (mE/ml)	FSH (mE/ml)
I. Vor Therapie	42,2 $\pm$ 10,2	240 $\pm$ 85	6,3 $\pm$ 2,2	8323 $\pm$ 6841	6,5 $\pm$ 1,1	2,5 $\pm$ 0,2
II. 1 Monat Bc	40,4 $\pm$ 1,6	304 $\pm$ 74	7,6 $\pm$ 2,1	151 $\pm$ 86	10,1 $\pm$ 1,6	1 $\pm$ 0,0
III. 2 Monate Bc+Tx	46,0 $\pm$ 1,6	508 $\pm$ 77	11,1 $\pm$ 1,9	292 $\pm$ 181	5,9 $\pm$ 1,5	3,5 $\pm$ 1,6
IV. 3 Monate Bc+Tx	50,2 $\pm$ 1,6	584 $\pm$ 110	11,8 $\pm$ 2,6	311 $\pm$ 262	5,2 $\pm$ 1,9	3,8 $\pm$ 1,7
V. Nach Absetzen v. Tx	31,6 $\pm$ 4,9	508 $\pm$ 64	17,7 $\pm$ 5,1	191 $\pm$ 112	10,1 $\pm$ 3,9	3,0 $\pm$ 2,2

Tab. 7 Klinische Befunde bei Patienten mit hyperprolaktinämischer Gynäkomastie vor und nach Therapie mit Bromocriptin (Bc) und Tamoxifen (Tx)

Patient	Alter	Dauer in Monaten	vor Tamoxifen		nach Bromocriptin und Tamoxifen				
			Schmerzen		Schmerzen		Gynäkomastie		
			mit	ohne	mit	ohne	unveränd.	kleiner	rückgeb.
D	19	4	+			+		+	
S	45	3	+			+		+	
S	62	2		+		+			+
Alle			2	1		3		2	1

Die Gynäkomastie bzw. die Beschwerden blieben unter Bromocriptin unbeeinflusst, erst die zusätzliche Gabe von 20 mg Tamoxifen täglich konnte bei 2 Patienten die Brustschmerzen beseitigen, bei einem Patienten kam es zur kompletten, bei 2 Patienten zur teilweisen Rückbildung der Gynäkomastie. (Tab. 7).

Die E₂ und T-Spiegel blieben unter alleiniger Bromocriptingabe unverändert, unter Tamoxifen kam es zu einem deutlichen Anstieg der E₂- und Testosteron-Spiegel. Nach Absetzen von Tamoxifen

fielen die E_2 -Spiegel deutlich, die Testosteron-Spiegel nur geringgradig ab (Tab. 6).

7.4. 7 Patienten wurden wegen eines primären Hypogonadismus mit Testosteron substituiert. Die vorbestehende Gynäkomastie blieb bei allen Patienten unter Testosteronsubstitution unverändert. Bei einem Patienten wurde eine einseitige und schmerzhafte Gynäkomastie zusätzlich mit Tamoxifen behandelt, darunter kam es zu einer kompletten Rückbildung der Gynäkomastie und Beseitigung der Beschwerdesymptomatik. Nach Absetzen von Tamoxifen kam es bei diesem Patienten zu einem Rezidiv in 5 Monaten. Die erneute Gabe von Tamoxifen führte wiederum zu einer Normalisierung des Beschwerdebildes.

7.5. Signifikanzen

Aus Tabelle 8 sind die errechneten Signifikanzen bei den einzelnen untersuchten Patientengruppen ersichtlich.

Tab. 8 Signifikante Unterschiede der Östradiol (E_2), Testosteron (T), LH und FSH - Spiegel bei Patienten mit Gynäkomastie unterschiedlicher Ätiologie

Normal-Kollektiv ↔ alle Gyn.		Therapie	
für E_2	sign. mit $p \leq 0,0250$	Idiopathisch; vor Tx ↔ nach Tx	
für T	sign. mit $p \leq 0,0010$	(I. III.)	
für T/ E_2	sign. mit $p \leq 0,0001$	für E_2	sign. mit $p \leq 0,0250$
		für T	sign. mit $p \leq 0,0500$
Normal-Kollektiv ↔ Pub. Gyn.		für LH	nicht sign. $p \leq 0,05$
für E_2	sign. mit $p \leq 0,0100$	für FSH	sign. mit $p \leq 0,0500$
für T	sign. mit $p \leq 0,005$	für T/ E_2	nicht sign. $p \leq 0,05$
für LH	<u>nicht</u> sign. mit $p \leq 0,05$	Hyperprolaktinämie; vor Therapie ↔	
für FSH	<u>nicht</u> sign. mit $p \leq 0,05$	nach Tx	
für T/ E_2	sign. mit $p \leq 0,0001$	für E_2	nicht sign.
Normal-Kollektiv ↔ Idiopathisch		für T	sign. mit $p \leq 0,05$
für E_2	sign. mit $p \leq 0,0100$	für LH	nicht sign.
für T	sign. mit $p \leq 0,0100$	für FSH	nicht sign.
für LH	<u>nicht</u> sign. mit $p \leq 0,05$	für T/ E_2	sign. mit $p = 0,05$
für FSH	sign. mit $p \leq 0,0100$		
für T/ E_2	sign. mit $p \leq 0,0050$		

8. Diskussion

Die Gynäkomastie, die auch physiologisch bedingt beim Mann häufig auftritt, ist weniger als eine Erkrankung, sondern als Ausdruck einer Störung des Androgen/Östrogen-Verhältnisses anzusehen. So ist bekannt, daß die Gynäkomastie entweder durch eine Erhöhung der Östrogen- oder Verminderung der Testosteron-Produktion oder von beidem bedingt ist (1,8,63). Die Gynäkomastie in der Pubertät, bei Untergewicht oder bei chronischer Hämodialyse ist meist transient, bei zugrundeliegenden Krankheiten wie Schilddrüsenüberfunktion oder Tumorerkrankungen kann schon die Behandlung der zugrundeliegenden Ursache zu einer Besserung der Beschwerden oder Rückbildung der Brustvergrößerung führen. Die bisherige Therapie der Gynäkomastie war vornehmlich chirurgischer Art, eine medikamentöse Beeinflussbarkeit war nicht nachweisbar. Erst kürzlich wurde aus der Erhöhung der Östrogenspiegel bei Gynäkomastie eine therapeutische Konsequenz mit der Gabe von Antiöstrogenen gezogen. So berichteten Jefferys (25), Stephanas (52), Bucher (5) und Le Roith (29) über die Gabe von Antiöstrogenen (Tamoxifen bzw. Clomifen). Weiterhin wurde über die erfolgreiche Behandlung mit einem schwach wirkenden Androgen (Danazol) bei der Behandlung der Gynäkomastie berichtet (2,6). Auch die subcutane Gabe von Dihydrotestosteron (26) führte zu einer deutlichen Besserung der Beschwerdesymptomatik und Rückgang der Brustvergrößerung. Bei der Behandlung mit Danazol oder Dihydrotestosteron wurde in 60 - 70 % der Patienten eine teilweise bis völlige Besserung der Beschwerden erreicht. Die Behandlung mit Dihydrotestosteron zeigte keinerlei Nebenwirkungen, wohingegen unter Danazol genäuft Übelkeit, Gewichtszunahme oder eine Beeinträchtigung der Leberfunktion zu beobachten war (6). In der hier vorliegenden Untersuchung führte die Gabe von 20 mg Tamoxifen zu einer deutlichen Besserung der Beschwerdesymptomatik in 89 % der Patienten, eine Verkleinerung der Brustvergrößerung war in 74 % der Patienten zu verzeichnen. (Tab. 7). Nebenwirkungen von Tamoxifen waren bei keinem Patienten bemerkt worden, auch nach Absetzen von Tamoxifen kam es innerhalb von 3 - 4 Monaten Beobachtungszeitraum zu keinem Rezidiv der Gynäkomastie.

Die Ansprechrate der Tamoxifentherapie scheint zum einen von der Dauer der Gynäkomastie sowie auch von der Höhe der Östradiolspiegel abzuhängen. So ist bekannt, daß es bei einer länger dauernden Gynäkomastie zu einer Fibrosierung der Brustdrüse kommt und es

damit erklärlich wird, warum bei dieser Form eine medikamentöse Therapie erfolglos bleiben muß. Zum anderen scheint die Gabe von Tamoxifen dann am erfolgreichsten zu sein, wenn deutlich erhöhte Östradiolspiegel vorliegen. Bei den hier behandelten Patienten handelte es sich vornehmlich um akut, mit Schmerzen aufgetretene Gynäkomastien bei deutlich erhöhten Östradiolspiegeln. Eine gleichermaßen ausgeprägte Erhöhung der Östradiolspiegel fand sich auch bei den Patienten mit hyperprolaktinämischer Gynäkomastie, von den 3 Patienten erfolgreich mit Tamoxifen behandelt werden konnten (Tab. 7).

Die hormonellen Veränderungen unter der Behandlung mit Tamoxifen zeigten einen signifikanten Anstieg der Östradiol- wie auch Testosteron-Spiegel bei allen Patienten (Abb. 5, 6; Tab. 4, 6). Die Gonadotropinspiegel stiegen nicht signifikant an. Dieser die Östrogen- und die Testosteronsekretion stimulierende Effekt von Tamoxifen kann durch die antiöstrogene Wirkung erklärt werden, die zu einer Stimulation der Gonadotropine und damit zu einem Anstieg der Testosteron- wie auch Östradiol-Sekretion führt (18). Dieser Effekt ist ebenso bei Clomifen bekannt. Die antiöstrogene Wirkung von Tamoxifen beruht auf einer Interaktion mit Östrogen am Östrogenrezeptor (16).

Die Bedeutung erhöhter Östradiolspiegel bei der Gynäkomastie wird anhand der Ergebnisse der hier untersuchten Patientengruppen unterstrichen (Tab. 3). Die höchsten Östradiolspiegel fanden sich bei Patienten mit Hodentumoren sowie bei Patienten mit hyperprolaktinämischer und idiopathischer Gynäkomastie (Abb. 2, 4). Bei diesen Patienten bestand die Gynäkomastie meist nur kurzfristig, die Mehrzahl dieser Patienten klagte auch über Brustschmerzen (Tab. 2). Bei Hodentumoren dürfte die Erhöhung der Östradiolspiegel auf eine erhöhte Östradiolsekretion, bei hyperprolaktinämischer oder idiopathischer Gynäkomastie auf eine vermehrte periphere Konversion der Androgene und Östrogene zurückzuführen sein (37, 63). Letzteres dürfte auch die Ursache der erhöhten Östradiolspiegel bei Leberzirrhose darstellen, wohingegen die Entwicklung der Pubertätsgynäkomastie auf einem rascheren Anstieg der Östradiolspiegel im Vergleich mit dem langsamer ansteigenden Testosteronspiegeln beruhen dürfte (36). Eine Gynäkomastie scheint häufiger beim primären als beim sekundären Hypogonadismus vorzukommen (1). Bei diesen Gruppen lagen die Östradiolspiegel zwar im Normbereich, der Testosteron/Östradiolquotient war jedoch signifikant gegenüber der Kontroll-

gruppe erniedrigt (Tab. 3).

Bei 7 Patienten mit primärem Hypogonadismus und Gynäkomastie führte die zur Substitution eingeleitete Testosterongabe in keinem Fall zu einer Linderung der Beschwerden oder zur Regression der Gynäkomastie. Bei einem dieser Patienten kam es erst durch die zusätzliche Gabe von Tamoxifen zu einer Beseitigung der Beschwerdesymptomatik und kompletten Regression der Gynäkomastie. Die Testosterongabe ist somit nur aus Substitutionsgründen indiziert. Demgegenüber scheint die subcutane Gabe von Dihydrotestosteron in einem hohen Prozentsatz bei der Behandlung der Gynäkomastie erfolgreich zu sein (26).

Die pathophysiologischen Veränderungen bei Gynäkomastie bestehen in einer Erhöhung der Östrogenproduktion durch direkte Sekretion oder durch periphere Konversion oder in einer Verminderung der Testosteronsekretion. Gegenüber der bisherigen chirurgischen Therapie scheint jetzt die medikamentöse Behandlung als primäre Therapie an Bedeutung zu gewinnen. So führt die Gabe von Antiöstrogenen (Tamoxifen, Clomifen) oder auch von androgenwirksamen Substanzen (Danazol, Dihydrotestosteron) in vielen Fällen zum Erfolg. Weitere, kontrollierte Studien sind noch notwendig, um diese vorläufigen Ergebnisse zu bestätigen.

9. Diagnostisches Vorgehen bei Gynäkomastie

Aus dem Vorgenannten gehört neben der körperlichen Untersuchung mit Palpation der Brust, die in der Regel ausreicht, um ein Mammarkarzinom auszuschließen unbedingt das Erheben des genitalen Tastbefundes zum Ausschluß eines Hodentumors. Die diagnostische Aussage der Hodenuntersuchung wird jedoch entscheidend durch die Ultraschalldiagnostik verbessert, da ein positiver sonographischer Befund lange vor einem Tastbefund erhoben werden kann. Dieser sollte dann zu einer gezielten Punktion führen. Die Gynäkomastie selbst ist ebenfalls einer sonographischen Untersuchung zugänglich, die vornehmlich der Objektivierung des Ausmaßes der Gynäkomastie vor Beginn der Therapie dient. Bei unklaren Fällen, insbesondere bei voluminöser Gynäkomastie mit knotigem Tastbefund sollte zusätzlich eine Mammographie erfolgen. Neben einer genauen Medikamentenanamnese muß Auftreten, Symptomatik und Dauer der Gynäkomastie erfragt werden, da nur ein akutes Auftreten mit Schmerzhaftigkeit klinisch bedeutungsvoll für eine z.B. tumorbedingte Gynäkomastie ist. Demgegenüber ist eine asymptomatische und lang bestehende Gynäkomastie meist als benigne einzustufen (Tab. 9) (63).

Tab.9 Diagnostisches Vorgehen bei Gynäkomastie

- | | |
|-------------------------|--|
| 1) <u>Anamnese:</u> | Auftreten, Dauer, Symptomatik, Medikamente
Leber-, Nieren-, Tumorerkrankungen |
| 2) <u>Untersuchung:</u> | Tastbefund von Brust und Hoden
Leber |
| 3) <u>Ultraschall</u> | Brust (evtl. Mammographie)
Hoden |
| 4) <u>Labor:</u> | Leberfunktionswerte
<u>Östradiol</u> , Testosteron, LH, <u>FSH</u>
Prolaktin, <u>HCG</u>
T ₄ , TBG, TSH, (TRH-Test)
(DHEA-S)

Chromosomenanalyse
"Haarwurzelttest" |

Zu den Laboruntersuchungen gehört neben der Abklärung der Leberfunktion durch die gängigen Leberfunktionsparameter eine begrenzte endokrinologische Abklärung mit Bestimmung von Testosteron, den Gonadotropinen (LH und FSH), Prolaktin, Östradiol und HCG. Darüberhinaus sollte eine Schilddrüsenfunktionsdiagnostik (Ausschluß Hyperthyreose durch den TRH-Test) sowie bei Verdacht auf Nebennierentumor die Bestimmung des Dehydroepiandrosteronsulfats erfolgen (Tab. 10). Trotz dieser Untersuchungen bleibt die Ursache der Gynäkomastie jedoch häufig ungeklärt.

Zusammenfassung:

Die 17 β -Östradiol (E_2)-Spiegel waren bei 91 Patienten mit Gynäkomastie unterschiedlicher Ursache signifikant erhöht im Vergleich zur Kontrollgruppe (36 ± 2 pg/ml gegenüber 27 ± 2 pg/ml; $p < 0,025$). Die E_2 -Spiegel waren am deutlichsten bei Patienten mit Hodentumoren ($54,7 \pm 19,7$ pg/ml; $n=4$) erhöht sowie bei Patienten mit Hyperprolaktinämie ($43,6 \pm 5,6$ pg/ml; $n=6$) und bei Patienten mit idiopathischer Gynäkomastie ($42,1 \pm 8,1$ pg/ml; $n=15$). Bei Patienten mit Lebercirrhose waren die E_2 -Spiegel mit ($40,1 \pm 18,1$ pg/ml; $n=4$) geringgradig erhöht, hingegen die Testosteronspiegel mit 320 ± 155 ng/dl erniedrigt waren. Bei Patienten mit Pubertätsgynäkomastie ($n=39$) und bei Patienten mit Gynäkomastie bei primärem oder sekundärem Hypogonadismus ($n=23$) lagen die E_2 -Spiegel im Normbereich, das Testosteron/Östradiol (T/E_2)-Verhältnis war jedoch signifikant vermindert im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0,001$).

Zwölf Patienten mit idiopathischer Gynäkomastie wurden mit 20 mg Tamoxifen (Tx) über 2 Monate behandelt. Acht dieser Patienten mit schmerzhafter Gynäkomastie wurden unter der Behandlung mit Tx schmerzfrei, nur ein Patient wurde nicht beschwerdefrei. Die Gynäkomastie konnte bei 6 Patienten fast oder vollständig rückgebildet werden, bei 4 Patienten war eine deutliche Größenabnahme der Gynäkomastie zu verzeichnen. Bei zwei Patienten blieb die Gynäkomastie unverändert bestehen.

Bei 3 Patienten mit Gynäkomastie und Hyperprolaktinämie führte Bromocriptin zur Normalisierung der Prolaktinspiegel, war jedoch ohne Effekt auf die Gynäkomastie. Erst die zusätzliche Gabe von Tx führte bei einem Patienten zur vollständigen, bei 2 Patienten zur teilweisen Rückbildung der Gynäkomastie.

Weder bei den Patienten mit idiopathischer Gynäkomastie noch mit hyperprolaktinämischer Gynäkomastie kam es nach Absetzen von Tamoxifen zu einem Rezidiv, Nebenwirkungen der Tx-Behandlung waren bei keinem Patienten aufgetreten.

Unter der Behandlung mit Tx zeigten die E_2 - und T-Spiegel einen signifikanten Anstieg, fielen jedoch nach Absetzen von Tx wieder auf den Ausgangswert ab. Insgesamt erscheint die Behandlung mit der Gynäkomastie mit Tx eine vielversprechende Alternative gegenüber der chirurgischen Behandlung zu sein.

Abstract:

In 91 patients with gynaecomastia of different etiology estradiol-17 (E_2)-levels were significantly elevated compared to healthy controls (36 ± 2 pg/ml versus 27 ± 2 pg/ml; $p < 0,025$). E_2 -levels were mostly elevated in patients with testicular tumors ($54,7 \pm 19,7$ pg/ml; $n=4$), in patients with hyperprolactinemia ($43,1 \pm 5,6$ pg/ml; $n=6$) and in patients with idiopathic gynaecomastia ($42,1 \pm 8,1$ pg/ml; $n=15$). In patients with livercirrhosis E_2 -levels were only slightly elevated ($40,1 \pm 18,1$ pg/ml, $n=4$), whereas testosterone levels were decreased (320 ± 155 ng/dl). In patients with pubertal ($n=39$) and in patients with hypogonadal gynaecomastia ($n=23$) E_2 -levels were within the normal range, but testosterone/estradiol ratio was significantly decreased compared to controls ($p < 0,0001$).

Twelve patients with idiopathic gynaecomastia were treated with tamoxifen (Tx; 20 mg/d) over 2 months. In 8 of these patients complaining of a breast tenderness Tx led to a complete resolution, only in one patient Tx was without effect. Breast enlargement could be normalized by Tx in 6 patients and regression of breast enlargement could be induced in four patients. In 2 patients Tx had no effect on breast volume.

In 3 hyperprolactinemic patients with gynaecomastia bromocriptin led to normalization of prolactin but didn't show any effect on gynaecomastia whereas Tx led to remission of breast tenderness in 2 patients and complete or partial regression of gynaecomastia in all patients.

In all patients treated with Tx no reenlargement of gynaecomastia was seen after withdrawal of Tx. During Tx-treatment E_2 and T-levels increased significantly but returned to pre-treatment levels after withdrawal of Tx. Thus, Tx-treatment seems to be a promising alternative to surgery in patients with gynaecomastia and particularly with breast tenderness.

Literatur

1. Bardin, CW, Paulsen CA: The testes (gynaecomastia)
IN: Williams RH (ed): Textbook of Endocrinology, Philadelphia,
WB Saunders (1981), 339
2. Beck, W., Stübbe P.: Endocrinological studies of the hypo-
thalamopituitary gonadal axis during Danazol treatment in
pubertal boys with marked gynaecomastia. Horm. Metab. Res.
14:653-657 (1982)
3. Braunstein, G.D., Vaitukaitis, J.L., Carbone, P.P. and Ross, G.T.:
Ectopic production of human chorionic gonadotrophin by neoplasms,
Ann. Intern. Med. 78:39, (1973)
4. Bronstein, I.P., and Cassorla, E.: Breast enlargement in pedi-
atric practice, Med.Clin. North Am. 30:121, (1946)
5. Bucher H., Zachmann M., Torresani T., Exner GU, Werder EA,
Prader A. : Studies in clomiphene treated pubertal boys with
gynaecomastia. Pediatr. Res. 13:1192 (1979)
6. Buckle R.: Studies on the treatment of gynaecomastia with danazol
(Danol) J. Int. Med. Res. 5 Suppl 3 (1977), 114
7. Caminos-Torres R. Ma. L. and Snyder P.J. : Testosterone induced
inhibition of the LH and FSH responses to gonadotropin-releasing
hormone occurs slowly. J. Clin. Endocrinol. Metab. 44:1142 (1977)
8. Carlson HE: Gynaecomastia. New Engl. J. Med. 303 (1980), 795
9. Check JH, Murdoch MG, Caro JF, Hermel UB: Case report: cystic
gynaecomastia in a male treated with clomiphene citrat.
Fertil. Steril. 30:713 (1978)
10. Chopra I. J. and Tulchinsky D.: States of estrogen-androgen
balance in hyperthyroid men with Graves'disease, J. Clin. En-
docrinol. Metab. 38:269, (1974)
11. Chopra I.J.: Gonadal steroids and gonadotropins in hyperthyro-
idism, Med. Clin. North Am. 59:1109, (1975)
12. Delle Fave G.F., Tamburrano G. et al.: Gynaecomastia with
cimetidine, Lancet 1 (8025):1319, (1977)
13. Eversmann T., Eichinger R., Fahlbusch R., Rjosk H.K., von Werder K.:
Die Hyperprolaktinämie beim Mann. Schweiz. Med. Wschr. 111 (1981)
1782

14. Eversmann T., Buchner H., Bock L., Leisner B., von Werder K.: Endokrine Diagnostik und Therapie bei Gynäkomastie. Vhdlg. Dt. Ges. Inn. Med. 89 (1983), 1095
15. Eversmann T., Mojto J., von Werder K.: Testosteron- und Östradiolspiegel bei der Gynäkomastie des Mannes: Klinische und endokrine Befunde bei Behandlung mit Tamoxifen. Dt. Med. Wschr. (im Druck)
16. Fishman JH: Estradiol and tamoxifen interaction at receptor sites at 37°C. Endocrinol. 113:1164 (1983)
17. Frantz A.G., Kleinberg D.L. and Noel G.L.: Studies on prolactin in man. Recent Prog. Horm. Res. Volume 28:527, (1972)
18. Furr B.J., Puttersen J.S., Richardson D.N., Slater S.R., Wakeling A.E.: Tamoxifen. In: "Pharmacological and Biochemical properties of Drug Substances". Vol 2, Ed. Goldberg ME. Academic press (Washington) pp. 355-399 (1979)
19. Gabrilove J.L., Sharma D.C., Wotiz H.H. and Dorfman R.E.: Feminizing adrenocortical tumors in the male : a review of 52 cases including a case report. Medicine 44:37 (1965)
20. Gabrilove J.L., Nicolis G.L., Mitty H.A., Sohval A.R.: Feminizing interstitial cell tumor of the testis: personal observations and a review of the literature. Cancer 35 (1975) 1184
21. Geller J. Vozakos G., Fruchtenay B., Newman H. , Nakao K. and Loh A.: The effect of cyproterone acetate on advanced carcinoma of the prostate. Surg. Gynecol. Obstet.127:748 (1968)
22. Gordon G.G., Olivo J., Rafii F. and Southren A.L.: Conversion of androgens to estrogens in cirrhosis of the liver. J. Clin. Endocrinol. Metab. 40:1018 (1975)
23. Harmon J.W. and Aghapoulos M. A.: Marijuana induced gynaecomastia : clinical and laboratory experience. Surg. Forum 25:123 (1974)
24. Hsueh. W.A., Hsu T.H. and Federman D.D.: Endocrine features of Klinefelter's syndrome. Medicine 57:447 (1978)
25. Jefferys D.B.: Painful gynaecomastia treated with tamoxifen. Br. Med. J. 1 (1979), 1119
26. Kuhn J.M., Roca R., Laudat M.H., Rieu M., Luton J.P., Bricaire H.: Studies on the treatment of idiopathic gynaecomastia with percutaneous dihydrotestosterone. Clin. Endocrinol. 19 (1983), 513

27. La Franchi SH, Parlow A, Lippe B, Coustoupa J, Kaplan S: Pubertal gynaecomastia and transient elevation in serum estradiol levels. *Annals of diseases of childhood* 129 (1975), 927
28. Large DM, Anderson DC: 24 hour profiles of circulating androgens and estrogens in male puberty with and without gynaecomastia. *Clin. Endocrinol.* 11 (1979), 500
29. Le Roith D, Sobel R, Glide SM: The effect of clomifene citrat on pubertal gynaecomastia. *Acta Endocrinol.* 95:177 (1980)
30. Lee PA: The relationship of concentration of serum hormones to pubertal gynaecomastia. *J. Pediatr.* 86 (1975), 212
31. Le Winn EB: Gynaecomastia during digitalis therapy, *N. Engl. J. Med.* 248:316, (1953)
32. Loriaux DL, Menard R, Taylor A, Peta JC, Santen R: Spironolactone and endocrine dysfunction. *Ann. Intern. Med.* 85:630 (1976)
33. Marcus R, Kørenman SG: Estrogens and the human male. 357, (1976)
34. Mac Donald PC, Madden JD, Brenner PF, Wilson JD, Siiteri PK: Origin of estrogen in normal men and in women with testicular feminization. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 49:905 (1979)
35. Meyskens FL, Tormey DC, and Neifeld JP: Male breast cancer: a review. *Cancer Treat. Rev.* 3:83 (1976)
36. Moore DC, Schlaepfer LV, Paunier L, Sizonenko PC: Hormonal changes during puberty : V. Transient pubertal gynaecomastia: abnormal androgen-estrogen rations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 58 (1984) 492
37. Morley JE, Melmed S: Gonadal dysfunction in systemic disorders. *Metabolism* 28 (1979), 1051
38. Nagel TC, Freinkel N, Bell RH, Friesen H, Wilber JF, Metzger PE: Gynaecomastia, prolactin and other peptide hormones in patients undergoing chronic hemodialysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36 (1973), 428
39. Nicolis GL, Modlinger RS, Gabrilove IL: A study of the histopathology of human gynaecomastia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 32 (1971), 173
40. Nuttal FQ: Gynaecomastia as a physical finding in normal man. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 48 (1979), 338

41. Nydick M, Bustos J, Dale JH jun, Rawson RW: Gynaecomastia in adolescent boys, JAMA 178 (1961), 449
42. Riggs S, and Sanford JP: Viral orchitis. N. Engl. J. Med. 266:990 (1962)
43. Santen RJ: Is aromatization of testosterone to estradiol required for inhibition of luteinizing hormone secretion in man? J. Clin. Invest. 56:1555 (1975)
44. Sawin CT, Longcope C, Schmitt GW, Ryan RJ: Blood levels of gonadotropins and gonadal hormones in gynaecomastia associated with chronic hemodialysis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 36:988 (1973)
45. Shimp WS, Schultz AL, Hastings JR, Anderson WR: Leydig-cell tumor of the testis with gynaecomastia and elevated estrogen levels. Am J. Clin. Pathol. 67:562(1977)
46. Siiteri PK, Mac Donald PC: Role of Extraglandular Estrogen in Human Endocrinology, Jn Greep R.O. and Astwood. E.B. (eds): Handbook of Physiology (Washington D.C.: American Physiological Society, (1975), p.615
47. Smith SR, Chetri MK, Johanson AJ, Radfar N, Migeon CJ: The pituitary gonadal axis in man with protein-calorie malnutrition. J.Clin. Endocrinol. Metab. 41 (1975), 60
48. Sherins RJ, Olweny CLM, Ziegler JL: Gynaecomastia and gonadal dysfunction in adolescent boys treated with combination chemotherapy for Hodgkin's disease. N. Engl. J. Med. 299:12 (1978)
49. Scheike, O, Visfeldt J: Male breast cancer. 4. Gynaecomastia in patients with breast cancer. Acta Pathol. Microbiol. Scand, [A] 81:359 (1973)
50. Stewart Bently M, Odell W, Horton R: The feedback control of luteinizing hormone in normal adult men. J. Clin. Endocrinol. Metab. 38:545 (1974)
51. Stearns EL, MacDonell JA, Kaufman BJ, Padua R, Lucman TS, Winter JSD, Faiman C: Declining testicular function with age: hormonal and clinical correlates. Am. J. Med. 57:761 (1974)
52. Stepanas AV, Burnet RB, Harding PE, Wise PH: Clomifene in the treatment of pubertal-adolescent gynaecomastia: a preliminary report. J. Pediatr. 90 (1977), 651

53. Stepanas AV: Endocrine studies in testicular tumor patients with and without gynaecomastia. *Cancer* 41:369 (1978)
54. Turkington RW: Hormone-dependent differentiation of the mammary gland. *Res. Reprod.* 2:2 (1970)
55. Turkington RW: Serum prolactin levels in patients with gynaecomastia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 43 (1972), 62
56. Vermeulen A, Reubens R, Verdonck L: Testosterone secretion and metabolism in male senescence. *J. Clin. Endocrinol.* 34:730 (1972)
57. Wang C, Baker HWG, Burger HG, de Kretser DM, Hudson B: Hormonal studies in Klinefelter's syndrome. *Clin. Endocrinol.* 4:399 (1975)
58. Weinstein RL, Kelch RP, Jenner MR, Kaplan SL, Grumbach MM: Secretion of unconjugated androgens and estrogens by the normal and abnormal human testis before and after human chorionic gonadotropin. *J. Clin. Invest.* 53:1 (1974)
59. Werner CA: Mumps orchitis and testicular atrophy. *Ann. Intern. Med.* 32:1066 (1950)
60. Williams MJ: Gynaecomastia: its incidence, recognition and host characterization in 447 autopsy cases. *Am. J. Med.* 34 (1963) 103
61. Wilson JD, Harrod MJ, Goldstein JL, Hemsell DL, MacDonald PC: Familial incomplete male pseudohermaphroditism, type 1. Evidence for androgen resistance and variable clinical manifestation in a family with the Reifenstein syndrome. *N. Engl. J. Med.* 290:1097 (1974)
62. Wilson JD: Metabolism of Testicular Androgens. In Greep. RO and Astwood, EB (eds.): *Handbook of Physiology* (Washington DC, American Physiological Society, 1975) Vol. 5, p.491
63. Wilson JD, Aiman J, Mac Donald PC: The Pathogenesis of Gynaecomastia *Advances, Int. Med.* 25 (1980), 1

Lebenslauf

Am 5.8.1952 wurde ich als sechstes Kind der Lehrer František MOJTO und Paula MOJTOVA, geb. Benušková, in Nitra (Tschechoslowakei) geboren.

Dort besuchte ich von 1958 bis 1967 die Grundschule und von 1967 bis 1970 das naturwissenschaftliche Gymnasium. Die Reifeprüfung legte ich am 18. Juni 1970 ab.

Von 1971 bis 1977 studierte ich an der Juristischen Fakultät der Universität Jan Amos Komenský in Bratislava.

Im Sommer 1977 kam ich in die Bundesrepublik Deutschland.

Von 1978 bis 1979 besuchte ich das Studienkolleg München, wo ich meine Sprachkenntnisse vertiefte und die Feststellungsprüfung für ausländische Studienbewerber ablegte.

Im Sommersemester 1979 wurde ich zum Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität zugelassen.

